

**Die hydrokinetische Funktion des isoliert
perfundierten Hundepankreas**

Angelika Wiesmeth

1973



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554604_0046

Aus der II. Medizinischen Klinik der Universität
München

Direktor: Prof. Dr. E. Buchborn

Die hydrokinetische Funktion des isoliert
perfundierten Hundepankreas

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin
verfaßt und
einer Hohen Medizinischen Fakultät
der Ludwig-Maximilians-Universität zu München

vorgelegt von

Angelika Wiesmeth

aus

München

München 1973



Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: Prof. Dr. M. M. Forell

Mitberichterstatter: Prof. Dr. E. Buchborn

Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 24. 7. 1973

DISSERTATIONS- UND FOTODRUCK FRANK oHG
8 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2 8 0 9 0 9 0

In erster Linie gilt mein Dank Herrn Prof. Dr. M. M. Forell für die Überlassung des Themas.

Sehr herzlich danke ich auch Herrn Dr. Teufel. Er hat meiner Arbeit eine besondere Anteilnahme entgegengebracht und sie mit wertvollen Ratschlägen gefördert.

Herr Dr. Hellmann leistete mir mit Unterstützung der Med. Tech. Assistentin Frä. Allmeling und meinem Kollegen Herrn Domrowsky bei der Durchführung der Experimente anerkennungswerte Hilfe.

Inhaltsverzeichnis

	Seite
Einleitung	1
A) Material und Methodik	5
a) Operationstechnik	5
b) Perfusionssystem	8
c) Versuchsbedingungen	10
d) Bestimmungsmethoden	14
B) Vorversuche	15
a) Säure- und Basengleichgewicht im Perfusat ohne Substitution von Bikarbonat und Glucose	15
b) Blutgasanalyse nach Bikarbonat- und Glucosesubstitution	17
c) Weitere Meßwerte des Perfusions- mediums	18
C) Sekretionsstudien mit Sekretin (GJH-Research Unit K. I. St.)	23

D)	Sekretionskinetik	25
E)	Enzymsekretion nach Sekretingabe	35
F)	Kinetik der Bikarbonat- und Cl-Sekretion	37
	Diskussion	43
	Zusammenfassung	51
	Literaturangabe	52

Die Perfusion des isolierten Hundepankreas ermöglicht Funktionsstudien ohne Abhängigkeit vom regulatorischen Zusammenhang des Gesamtorganismus. Bei konstanten physiologischen und morphologischen Bedingungen erlaubt diese Methode, die Abhängigkeit der exkretorischen Pankreasfunktion von bestimmten Parametern zu beobachten.

Ziel der Arbeit ist die Erstellung eines weitgehend physiologischen Perfusionsmodelles und der Vergleich des Sekretionsverhaltens unter in vitro Bedingungen mit den in vivo beschriebenen Ergebnissen.

Seit Beginn dieses Jahrhunderts wurde in verstärktem Maße Gebrauch von isoliert durchströmten Organpräparaten gemacht. Über Isolierung und Perfusion des Pankreas wurden bereits von mehreren Arbeitsgruppen verschiedene Methoden mitgeteilt.

Babkin und Starling (2) isolierten 1926 erstmalig das Hundepankreas und durchströmten das Organ mit Hilfe einer Herzlungenmaschine. Dabei untersuchten sie die Wirkung von

Sekretin auf den Saftfluß und die Durchblutung des Pankreas. Sie wiesen einen proteolytischen Effekt im nicht aktivierten Pankreas nach.

Long (36) entwarf 1946 ein Perfusionsmodell und verwandte es zusammen mit Anderson (1) zur Messung der endogenen Insulinfreisetzung des isoliert durchströmten Rattenpankreas.

Die endokrine Organfunktion des Hundepankreas untersuchten 1962 Schäfer et al. (40,50) mit Katheterisierung der A. und V. pancreaticoduodenalis superior.

Die exokrine Pankreasfunktion studierten Nardi et al. 1963 (41) am Hunde. Sie perfundierten in situ mit verdünntem Eigenblut über die A. coeliaca.

Die geringe Schichtdicke des Kaninchenpankreas (8 mm) nützte Rothman (1965) (48) für seine Perifusionsversuche aus. Er durchströmte das Organ mit definierten Elektrolytlösungen und wies als erster die Abhängigkeit der hydrokinetischen Organfunktion von der Na-, Ca- und Bikarbonatkonzentration des Perfusionsmediums nach.

Sussman et al. (1966) (55) verwandte bei der Durchströmung des Rattenpankreas eine Mischung von Eigenblut und Krebs-Ringerlösung mit 2,5 % Rinderalbumin.

Mit oxygenierter Lockelösung perfundierten Hilton et al. (1968) (28) das Katzenpankreas sowohl in situ als auch isoliert über die Aorta, um die Rolle des Plasmakinins bei der Vasodilatation der Pankreasgefäße zu studieren.

Ribet et al. (1968) (46) untersuchten mit dem Elektronenmikroskop histologische Veränderungen am exokrinen Hundepankreas nach Gabe von Sekretin und Pankreozymin.

Die exokrine und endokrine Organfunktion nach Sekretin und Pankreozymin wurde von Grenier (1967) (22) beobachtet.

Die Elektrolytsekretion des Katzenpankreas war Gegenstand der eingehenden Studien von Case, Harper und Scratcherd (1968) (8,10). Sie verwandten zur Perfusion über die A. coeliaca eine Elektrolyt-Eiweißlösung ohne Rezirkulation.

In gleicher Weise durchströmte Schulz et al.

(1970) (52) das Katzenpankreas, um den Mechanismus der Elektrolytsekretion weiter aufzuklären.

Hermon-Taylor (1968) (27) perfundierte als erster das isolierte Hundepankreas retrograd über die A. lienalis nach Ligatur der A. coeliaca und über die A. pancreaticoduodenalis inf. via A. mesenterica superior. Der venöse Rückfluß erfolgte orthograd über die V. porta.

In situ durchströmte Penhos et al. (1969) (44) über eine Aortenkanüle das isolierte Rattenpankreas, um die Wirkung von Glucose u. Glucagon auf die Insulinfreisetzung zu beobachten.

Bei den eben zitierten Methoden wurde der eng mit dem Pankreaskopf verbundene Duodenalanteil belassen und mit dem Pankreas durchströmt. Im Gegensatz dazu isolierte Rao et al. (1970) (45) das Hundepankreas erstmals vollständig und perfundierte es nach der Methode von Case et al. (1970) (8,10).

A) MATERIAL UND METHODIK

Die dieser Arbeit zugrunde liegenden Experimente wurden an 60 männlichen und weiblichen Bastardhunden mit durchschnittlichem Körpergewicht von 20 - 30 kg ausgeführt. Nach 12-stündigem Nahrungsentzug erfolgte die Organentnahme in intravenöser Pentobarbitalnarkose, 20 - 30 mg/kg Körpergewicht (Nembutal^R). Die Versuchstiere atmeten während der Organentnahme durch einen Trachealtubus spontan.

a) Operationstechnik

Von einer Incision in der rechten Inguinalregion aus werden A. und V. femoralis sondiert. Das für den Versuch notwendige Perfusat (200 - 400 ml) wird aus der A. femoralis entnommen und durch eine äquivalente Menge Ringerlösung ersetzt. Im Verlauf der Operation werden fortlaufend Ringerlösung und 1,4 % Bikarbonatlösung infundiert.

Die Eröffnung des Abdomens erfolgt durch einen bogenförmigen Schnitt entlang beider

Rippenbögen. Die Linea alba wird anschließend vom Xyphoid bis zur Symphyse incidiert. Beide Musculi recti werden dicht am costalen Ansatz abgesetzt. Anschließend erfolgt die Splenektomie nach Präparation und Ligierung der Gefäße des Milzstieles. Nun werden der Ductus choledochus am Übergang zu seiner intramuralen Verlaufsstrecke und der accessori-sche Pankreasgang soweit darstellbar unterbun-den. Anschließend erfolgt die Freilegung des Ductus pancreaticus. In die nur wenige Milli-meter lange unverzweigte Verlaufsstrecke des Pankreasganges wird ein Polyäthylenkatheter eingebunden. Nach Skelettierung der großen Kurvatur des Magens wird in der eröffneten Bursa omentalis die A. gastrica sinistra li-giert. Dann erfolgt nach Ligatur der Gefäße der großen und kleinen Kurvatur die Durch-trennung des Pylorus. Hierauf wird die A. mesenterica superior im Mesenterialstiel distal des Abganges der A. pancreaticoduodenalis inferior freigelegt und die übrigen mesenterialen Gefäßaufzweigungen werden li-giert. In gleicher Weise erfolgt die

Präparation der V. mesenterica superior distal der Einmündung der V. pancreaticoduodenalis inferior. Vor Sondierung der V. mesenterica sup. werden über die V. femoralis 5000 E Liquemin (Roche) verabreicht.

Nach Ligatur des gesamten Leberhilus wird das venöse Blut retrograd über die V. mesenterica superior in das Perfusionssystem geleitet und oxygeniert. Jetzt werden die A. mesenterica superior distal der A. pancreaticoduodenalis inferior und die A. lienalis distal des Abganges der zum Pankreasschwanz verlaufenden Gefäße sondiert und mit sauerstoffgesättigtem Blut aus dem Perfusionssystem durchströmt. Anschließend erfolgt die Durchtrennung der A. mesenterica superior und A. coeliaca an ihrem aortalen Abgang. Dadurch wird ohne eine Ischämiephase der Perfusionskreislauf geschlossen.

Sämtliche Sonden sind aus Polyäthylen und werden dem jeweiligen Gefäßdurchmesser angepaßt. Zur völligen Isolierung des Pankreas sind noch die Durchtrennung des Duodenums, die Unterbindung und Lösung der mesenterialen

und peritonealen Verbindungen des Organs und das Absetzen vom Leberhilus notwendig. (Abb. 1) Die gesamte Operationsdauer beträgt 60 - 90 Minuten.

b) Perfusionssystem

Die Durchströmung des Organs erfolgt über einen rezirkulierenden, geschlossenen Kreislauf. In das Perfusionssystem sind ein Vorratsgefäß für das Perfusionsmedium, ein Oberflächenoxygenator, ein Filter und ein geeichtes Manometer eingeschaltet. (Abb. 2) Zur Durchströmung dient eine stufenlos regulierbare Rollerpumpe (FA. Deuster München). Das Organpräparat liegt vor Austrocknung geschützt in einer eigenen geschlossenen PVC-Kammer, die mit dem Vorratsgefäß in Verbindung steht. Über diese Drainage wird das aus undichten Gefäßen abtropfende Perfusat in das Reservoir zurückgeleitet. Die gesamte Perfusionsanordnung befindet sich in einer thermoregulierten, auf 37° C eingestellten PVC-Kammer (Abb. 2). Die im System verwandten

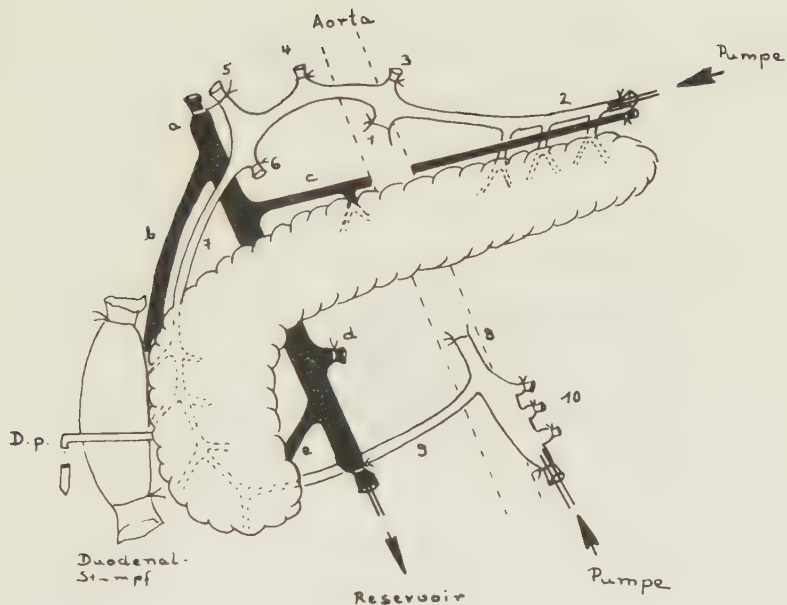


Abb.1) Schematische Darstellung des Organpräparates mit arterieller und venöser Gefäßversorgung.

- 1) Truncus coeliacus
- 2) Arteria lienalis
- 3) Arteria gastrica sinistra
- 4) Arteria gastrica dextra
- 5) Arteria hepatica dextra
- 6) Arteria gastroepiploica dextra
- 7) Arteria pancreaticoduodenalis superior
- 8) Arteria mesenterica superior
- 9) Arteria pancreaticoduodenalis inferior
- 10) Arteriae ileocolicae

- a) Vena porta
- b) Vena pancreaticoduodenalis superior
- c) Vena lienalis
- d) Vena mesenterica superior
- e) Vena pancreaticoduodenalis inferior
- D.p.) Ductus pancreaticus

Schlauchverbindungen sind aus Silikon (FA.

Braun - Melsungen).

Das Perfusionssystem umfaßt einen Oxygenierungs- und Organkreislauf (Abb. 2).

Über die Schlauchpumpe wird das Perfusat aus dem Blut-Reservoir in den Oberflächenoxygenator geleitet. Hier erfolgt im Gegenstromprinzip die Begasung mit Carbogen (95 % O_2 , 5 % CO_2). Der Oxygenierungskreislauf wird durch Rückfluß des sauerstoffgesättigten Blutes in das Reservoir geschlossen.

Der Organkreislauf beginnt ebenfalls am Vorratsgefäß. In den arteriellen Zustrom sind Filter und Manometer eingeschaltet. Das venöse Blut fließt über die Mesenterialvene in das Reservoir zurück.

c) Versuchsbedingungen

Im Vorratsgefäß befinden sich zu Beginn des Versuchs 400 ml heparinisiertes, sauerstoffgesättigtes präoperativ entnommenes Eigenblut des Versuchstieres. Ein Magnetrührer

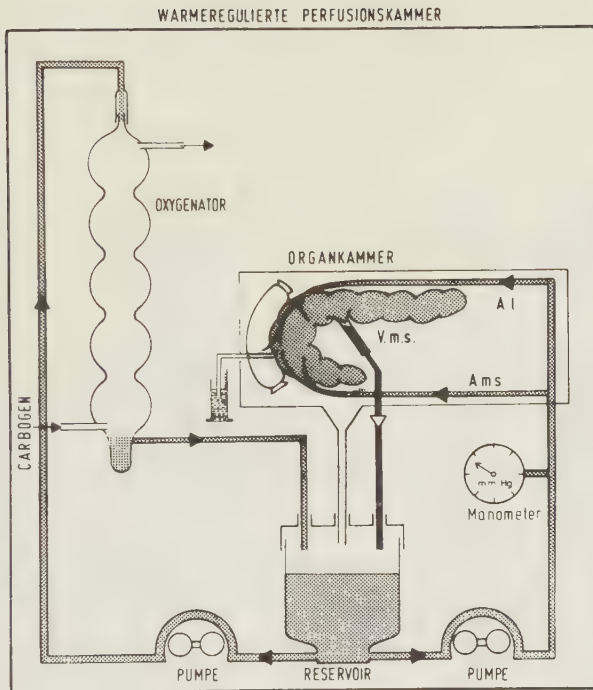


Abb. 2) Perfusionssystem:
Oxygenierungs- und Organkreislauf
A.I.) Arteria lienalis
A.m.s.) Arteria mesenterica superior
V.m.s.) Vena mesenterica superior

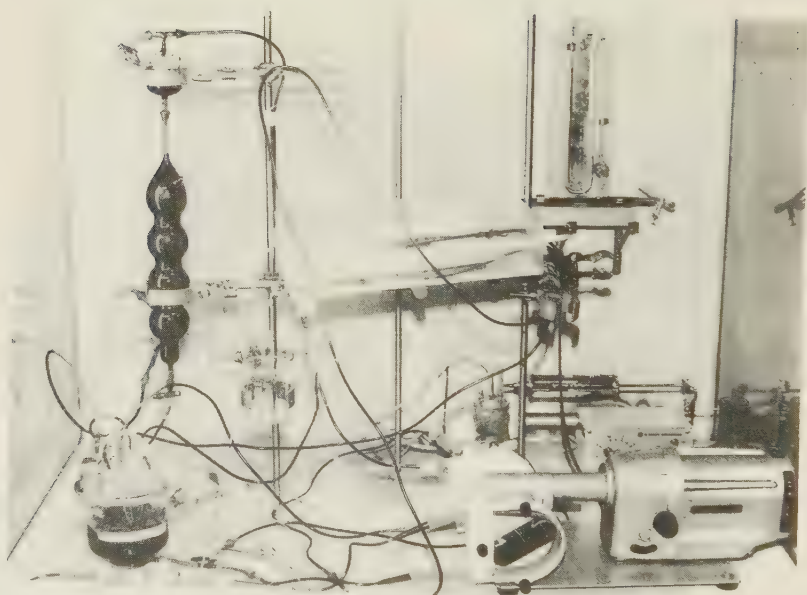


Abb. 3) Perfusionssystem
Schema siehe Abb. 2)

durchmischt während der Perfusion das sauerstoffgesättigte Blut aus dem Oxygenator mit dem venösen Rückfluß aus dem Organ.

Das Minutenvolumen des Oxygenierungs- und Organkreislaufes verhält sich wie 2 : 1. Daher liegt die O_2 -Sättigung des "Mischblutes" im Reservoir über 98 %, im venösen Rückfluß bei 70 - 80 %.

Verluste des Perfusats entstehen durch Saftproduktion, duodenale Sekretion, Verdunstung im Oxygenator und Entnahme für Bestimmungen. Sie werden mit Vollblut oder 0,9 % NaCl-Lösung während des Versuchs ersetzt. Das Minutenvolumen des Organkreislaufs wird auf annähernd 0,5 ml/g Organgewicht eingestellt und beträgt im Durchschnitt 30 ml/min/g Feuchtgewicht. Der Systemdruck liegt zwischen 60 - 110 mmHg.

Ist der Perfusionskreislauf geschlossen und das Operationspräparat in die Organkammer gebracht, schließt sich eine 30-minütige Vorperiode an. Sie dient der Einstellung konstanter Versuchsbedingungen nach Erreichen

der endgültigen Druck- und Temperaturwerte. Über einen Perfusor (FA. Braun - Melsungen) erfolgt je nach Versuchsanordnung die Substitution mit Bicarbonat und Glucose.

Für die hydrokinetischen Studien wurde Sekretin (GJH Unit, Karolinska Institutet Stockholm) verwandt und in physiologischer NaCl-Lösung gelöst. Die Applikation erfolgte als intraarterielle oder intravenöse Injektion.

d) Bestimmungsmethoden

Die Blutgase werden im arteriellen und venösen Perfusat fortlaufend bestimmt und konstant erhalten. Die Blutgasanalysen erfolgen nach der Aequilibrationsmethode von Astrup (FA. Hillerkus Krefeld, PHM₇₁ - BMS₂) bzw. über die pO₂-Elektrode BEU₁ (FA. Hillerkus). Die Größen der Säure- und Basenwerte werden über das Nomogramm von O. Sigaard und Andersen errechnet. Im Perfusat erfolgt zusätzlich die Bestimmung von Glucose, Lipase, Hb und Hämatokrit.

Der Pankreassaft wurde in geeichten Meßzyklindern (5 ml) aufgenommen und minütlich bzw. 5-minütlich fraktioniert. Hierin wurde die Bikarbonat-Konzentration nach Scribner und Caillouette, die Amylase nach Schön (51), das Gesamteiweiß nach Biuret, die Chlorid-Konzentration (Coulomb'sche Titration, Fa. Eel London) und die Osmolarität (Osmometer Fa. Knauer) bestimmt. Zusätzlich wurde das Trypsin nach Haverbaeck und die Lipase nach Weber (58) gemessen.

Am Versuchsende wurde das Organ vom Duodenalstumpf, den Gefäßsträngen und den verschiedenen Bindegewebsblättern isoliert. Um außerdem bei der Wägung die Fehler durch unterschiedlich ausgebildetes Ödem zu reduzieren, wurde das Organ zwischen Filterpapier solange komprimiert, bis keine Benetzung mehr erfolgte.

B) VORVERSUCHE

- a) Säure- und Basengleichgewicht im Perfusat ohne Substitution von Bicarbonat und Glucose

10 Experimente zum Studium der Saft- und

Bikarbonatsekretion wurden ohne plasmatischen Ersatz von Bikarbonat und Glucose durchgeführt, um das Verhalten des Säure- und Basengleichgewichts im Perfusionsmedium zu beobachten.

Bei der Durchströmung des unstimulierten Pankreas sinkt trotz Begasung mit Carbogen das Plasma-Bikarbonat um durchschnittlich 0,8 mequ/Stunde, der pH-Wert um 0,04 je Stunde ab.

Am stimulierten mit Carbogen begasten Pankreas fällt bei mittleren Sekretindosen (1/2 - 2 U Sekretin) die Bikarbonatkonzentration im Serum ohne Bikarbonatsubstitution um durchschnittlich 2 - 3 mequ/l je Stunde ab. Bei normalem Ausgangswert des Plasma-Bikarbonats erfolgt nach Sekretin eine stärkere Abnahme des Perfusatspiegels als bei schon initial niederen Konzentrationen im Falle der unsubstituierten Versuche. Die Abnahme des pH-Wertes beträgt im Mittel 0,8. Die Serumglucose fällt auf Werte von 20 - 40 mg % ab (Abb. 4).

Die Perfusionsdauer beträgt bei den unsubstituierten Versuchen durchschnittlich 4 1/2 Stunden.

Die Saft- und Bikarbonatsekretion liegt nach vergleichbaren Sekretindosen bei konstantem pH-Wert um 7,4 und substituiertem Plasma-Bikarbonat, mit Konzentrationen zwischen 20 - 30 mequ/l, deutlich höher als bei niedrigem, unausgeglichene Perfusat-Bikarbonat und pH-Wert. (Abb. 5, Abb. 6)

b) Blutgasanalyse nach Bikarbonat- und Glucose-Substitution

Um physiologische Bedingungen zu erreichen, wird zu Perfusionsbeginn (Vorperiode) ein Stoß von 5 mequ Bikarbonat gegeben, um die initial durch den venösen Rückfluß verursachte Acidose auszugleichen. Zum gleichen Zeitpunkt beginnt bei hydrokinetischen Studien mit Sekretin eine Dauerinfusion von 3 mequ/Stunde Na-Bikarbonat. Hiermit kann der Bikarbonatspiegel zwischen 20 und 30 mequ/l

und der pH-Wert zwischen 7,3 und 7,4 gehalten werden. Bei hohen Saftvolumina muß je nach Plasmakonzentration durch zusätzliche Bikarbonatsubstitution ein stärkeres Absinken des Plasma-Bikarbonatspiegels verhindert werden. In ähnlicher Weise wird D-Glucose im Perfusionsmedium über eine Dauerinfusion mit 120 mg/Stunde substituiert. (Abb. 4)

c) Weitere Meßwerte des Perfusionsmediums

Der Hämatokrit beträgt zu Versuchsbeginn $\bar{x} = 40 \%$ und fällt auf $\bar{x} = 35 \%$ im Verlauf der durchschnittlich 6 Stunden dauernden Versuche ab. Es ist also eine leichte Hämolyse zu bemerken. Das Hb sinkt von initial 14 - 16 g % auf 12 - 13,5 g % ab. Der arterielle p_{O_2} liegt im Durchschnitt über 125 mmHg, was einer Sättigung von circa 96 - 99 % gleichkommt. Der venöse p_{O_2} beträgt zwischen 55 und 80 mmHg und entspricht somit einer Sättigung von

HCO₃/SERUM

meq/L

30

20

10

0

pH/SERUM

7.4

7.3

7.2

7.1

7.0

6.9

GLUCOSE/SERUM

mg

120

110

100

90

80

70

60

50

40

30

20

↓ Substitution mit Bikarbonat 3mal/9 und Glucose 420 mg/1

↓ ohne Substitution

○ - - - - -

0 100 200 300 Minuten

Abb. 4) Bikarbonat-, pH-Wert- und Glucoseverlauf aufgezeichnet an je einem Experiment (E₄) ohne Substitution und einem Experiment (E₂₃) mit Substitution.

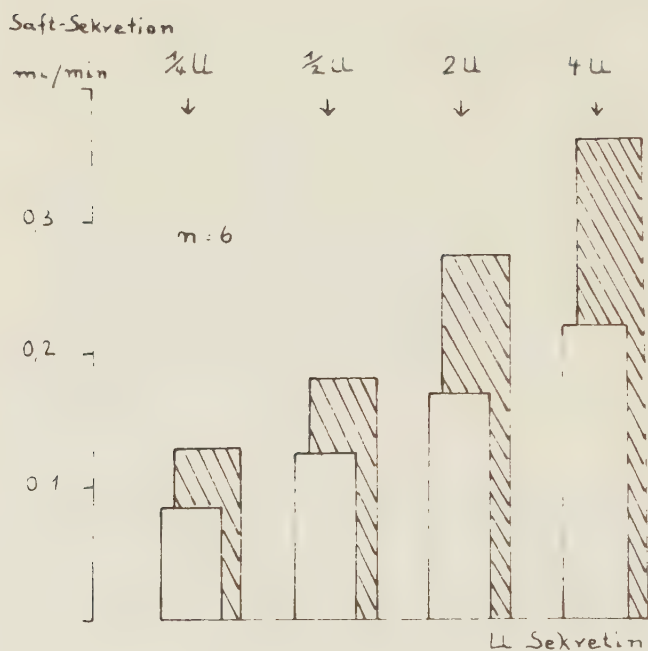


Abb. 5) Gegenüberstellung der Saftsekretion (ml/min) bei unsubstituierten □ und substituierten ▨ Versuchen. (n = 6)

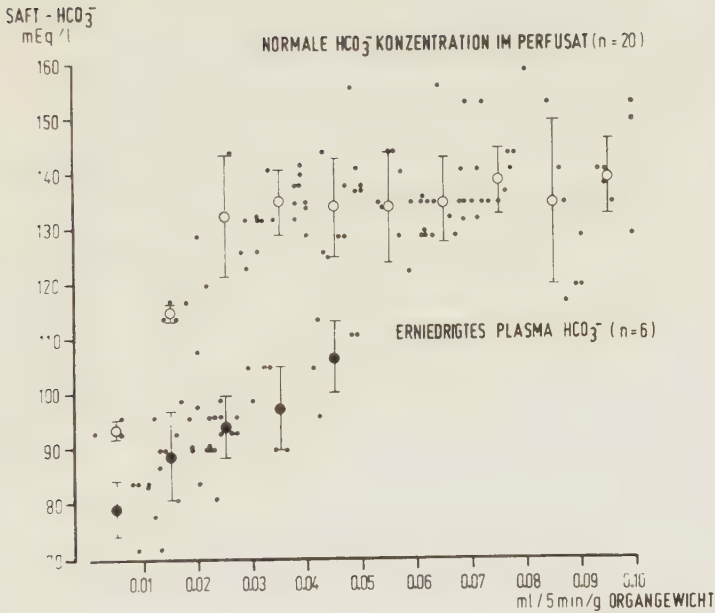


Abb. 6) Gegenüberstellung der Bikarbonatkonzentration (mequ/l) im Pankreassaft und der Saftsekretionsrate (ml/5 min/g Organfeuchtgewicht) bei substituierten (n = 20) und unsubstituierten (n = 6) Versuchen.

70 - 80 %. Der arterielle Blutdruck liegt am Beginn der Vorperiode zwischen 100 und 150 mmHg, innerhalb der 30-minütigen Vorperiode sinkt er bei gleichbleibendem Minutenvolumen im Durchschnitt auf 80 - 100 mmHg ab.

Die Perfusionsdauer beträgt bei den substituierten Versuchen durchschnittlich 5 - 6 Stunden. Über diesen Zeitraum ließen sich identische Organleistungen reproduzieren. Nach dieser Zeit kommt es meist zu einer raschen Zunahme der bis dahin nur angedeuteten ödematösen Organschwellung. Es entstehen fleckförmige Blutungen und eine livide Verfärbung des Organs. Der Systemdruck steigt rasch auf Werte über 150 mmHg an und die Saftsekretion nimmt ab.

Am Versuchsbeginn kommt es nach i.a. Sekretininjektion häufig zu Drucksenkungen um 10 - 20 mmHg bei konstantem Minutenvolumen. Im weiteren Verlauf der Experimente sind nach Sekretin meist keine Systemdruckänderungen mehr zu beobachten.

Aus dem Duodenalstumpf entleerten sich im Laufe des Experimentes über eine eingebundene Sonde 50 - 80 ml eines gelblich-trüben, zum Teil hämorrhagischen Sekretes. Eine Lipase- bzw. Trypsinaktivität im Duodenalsekret ließ sich nicht nachweisen.

C) SEKRETIONSSTUDIEN MIT SEKRETIN

(GJH-RESEARCH UNIT K. I. ST.)

Während der 30-minütigen Vorperiode wurde eine Basalsekretion von durchschnittlich 0,03 ml/min beobachtet. Die initial erhöhte Basalsekretion scheint im Zusammenhang mit den Manipulationen bei der Organentnahme zu stehen. Zwischen den Einzelreizen betrug die Basalsekretion konstant 0,05 ml/5 min. Nach einer Latenzzeit von $\bar{x}$ = 52 Sekunden beginnt nach intraarterieller Sekretininjektion die Saftsekretion. Sie zeigt keine Abhängigkeit vom Organgewicht, der Sekretindosis und dem Zeitpunkt des Reizes innerhalb des

jeweiligen Experimentes.

Aufeinanderfolgende identische intraarterielle Einzelreize mit Sekretin zeigen über 5 - 6 Stunden jeweils gleiche Sekretionskinetik und Saftsekretion (Abb. 7). Der erste Sekretinreiz hat meist ein höheres Saftvolumen zur Folge als die anschließenden. Bei gleichem Saftvolumen ist gelegentlich mit fortschreitender Versuchszeit eine Verlängerung der Sekretionsdauer des jeweiligen Einzelreizes zu beobachten.

Das Gesamtsaftvolumen des Pankreassaftes zeigt eine logarithmische Beziehung zu der injizierten Sekretinmenge. Bei semilogaritmischer Darstellung der Beziehung von Saftmenge und Dosis erhält man eine S-förmige Dosiswirkungskurve. Die Schwellendosis liegt unter $1/8$ U Sekretin, der annähernd lineare Bereich der Kurve bewegt sich in der Regel zwischen 0,5 und 4 U Sekretin, die maximale Saftsekretion wird bei 8 bis 16 U Sekretin erreicht (Abb. 8).

Die maximale Gesamtsaftmenge mit 46,35 ml wurde bei 8 U Sekretin und einem Organgewicht von 40 g erreicht.

Die Saftsekretion pro Minute korreliert bei gleicher Sekretindosis stark mit dem Pankreasgewicht ($r = 0,85$) (Abb. 9).

D) SEKRETIONSKINETIK

Ungefähr 2 - 3 Minuten nach Sekretionsbeginn erreicht die Sekretionsrate (ml/min) ihr jeweiliges Maximum, das in seiner Größe und Dauer der Sekretindosis proportional ist.

Mit 2 - 4 U Sekretin wird jedoch bei jedem Organ die maximale Sekretionsrate erreicht (Abb.10).

Durch eine weitere Steigerung der Sekretindosis kann die maximale Sekretionsrate länger aufrechterhalten bzw. die Abnahme der Sekretionsrate verzögert werden. Wie bei der vorliegenden Versuchsanordnung erzielten höchsten Sekretionsraten liegen bei 8 ml/5 min.

Bringt man die Sekretionsraten in lineare

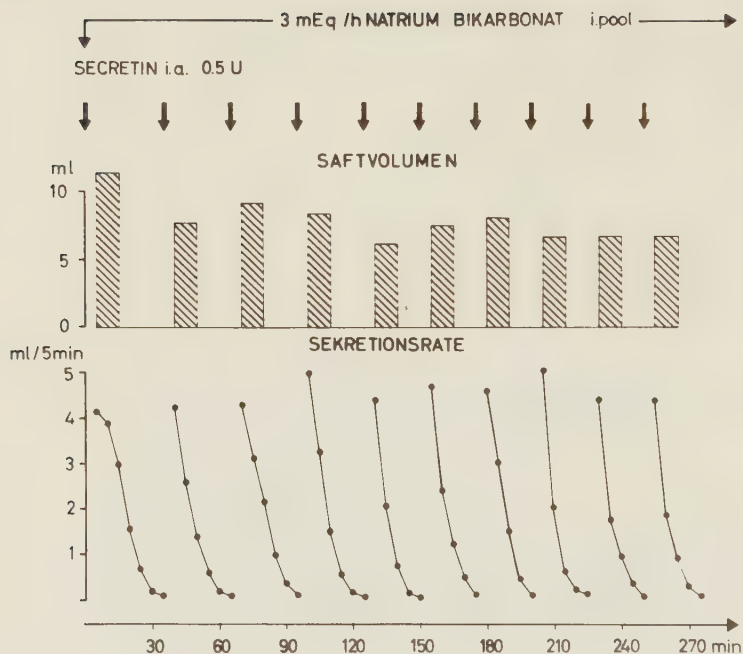


Abb. 7) Verhalten der Saftsekretion bei aufeinanderfolgenden identischen intraarteriellen Sekretinreizen von 0,5 U während einer Versuchsdauer von 6 Stunden.
(Experiment Nr. 23)

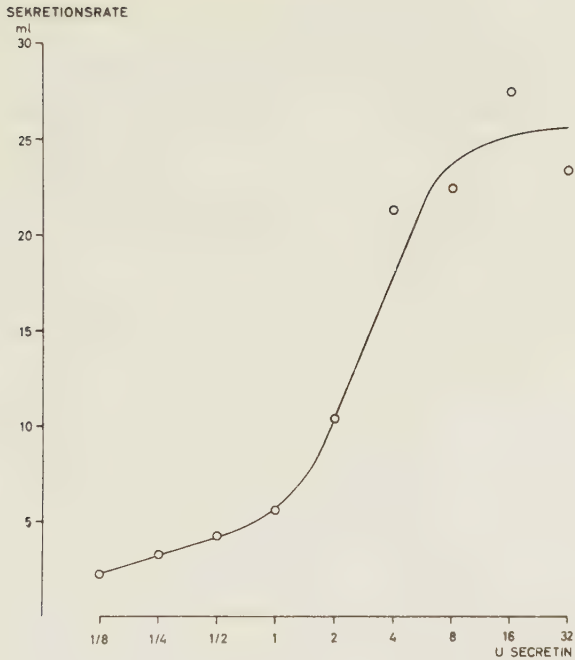


Abb. 8) Dosiswirkungsbeziehung zwischen der
Saftsekretion und der Sekretindosis
bei semilogarithmischer Darstellung.
Die Sekretindosis ist im logarith-
mischen Maßstab auf der Abszisse
aufgetragen.
(Experiment Nr. 12)

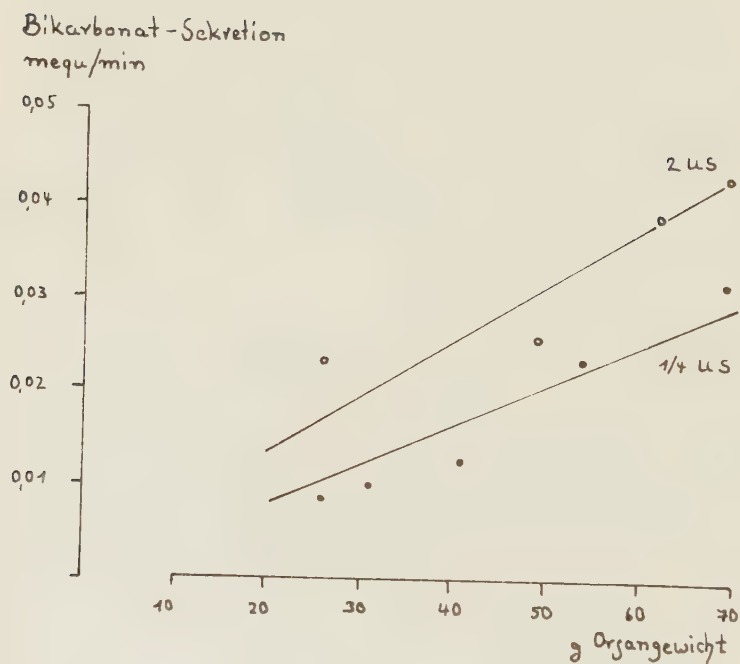


Abb. 9) Beziehung zwischen Saftsekretion
pro Minute und dem Pankreasgewicht.

Beziehung zur Zeit, so erreicht der Saftfluß nach kurzer Latenzzeit sein Maximum, um anschließend in Form einer Hyperbel abzufallen (Abb. 11).

Die semilogarithmische Darstellung verdeutlicht die Exponentialfunktion der Saftsekretion durch den annähernd linearen Abfall der Sekretionsrate bis zum Erreichen der Basalsekretion (Abb. 11).

Die maximale Sekretionsrate hält je nach Sekretindosis verschieden lange an. Die Abnahme der Sekretionsraten erfolgt bei verschiedenen Sekretindosen annähernd parallel (Abb. 10). Diese Parallelität der bei semilogarithmischer Darstellung linear abfallenden Sekretionsraten kann bei höheren Sekretindosen durch eine Abnahme des Steigungskoeffizienten aufgehoben werden. Einen ähnlichen Verlauf der Sekretionskinetik findet man bei Sekretinreizen am Ende langgehender Versuche (5 - 6 Stunden). Es fällt dabei eine Erniedrigung des initialen Sekretionsmaximums auf, das jedoch länger in seiner

Höhe aufrechterhalten wird und langsamer in Form einer flachgeneigten Kurve auf den Ausgangswert abfällt. Auf diese Weise wird, trotz veränderter Kinetik, noch ein mit einem vorausgehenden identischen Sekretin-Reiz vergleichbares Gesamtsaftvolumen erreicht.

Vergleicht man die Sekretionskinetik am gleichen Organ nach Laparatomie und Sondierung des Ductus pancreaticus bzw. nach völliger Isolierung unter Perfusionsbedingungen, so ergibt sich ein vergleichbarer Kurvenverlauf und eine gleiche Sekretionsdauer (Abb. 12). Geringe Differenzen können aus der unterschiedlichen Sekretindosierung resultieren. In vivo wurden 2 U Sekretin/kg Körpergewicht in vitro 2 U Sekretin absolut verabreicht.

Bringt man Sekretionsdauer und Sekretindosis in eine lineare Abhängigkeit, so ergibt sich eine hyperbolische Beziehung (Abb. 13).

Die Halbwertszeit für Sekretin wurde nach

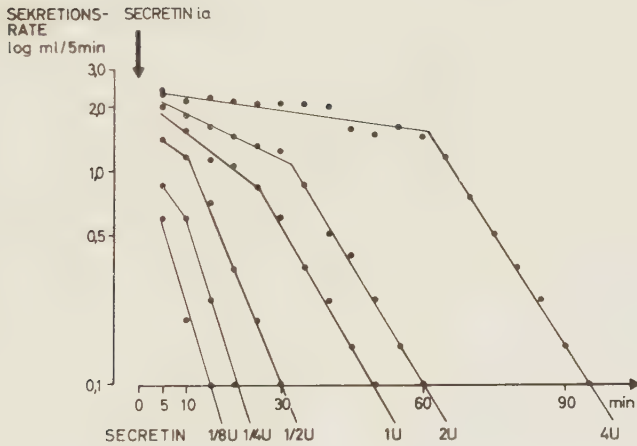


Abb. 10) Semilogarithmische Darstellung der Sekretionskinetik bei verschiedenen hohen Sekretindosen.
(Experiment Nr. 13)

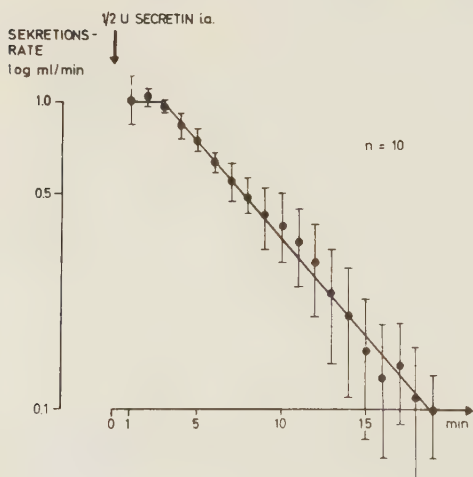
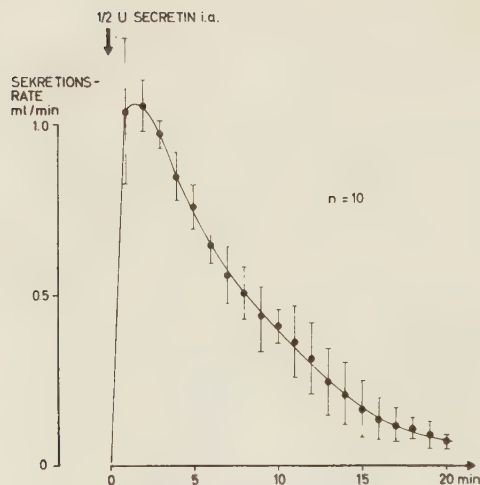


Abb. 11) Sekretionskinetik in linearer (oben) und semilogarithmischer (unten) Darstellung. (n = 10)
Die Punkte stellen Mittelwerte aus aufeinanderfolgenden Reizen von 0,5 U Sekretin am gleichen Organ dar. Die Klammern geben die Standardabweichung an (2σ).

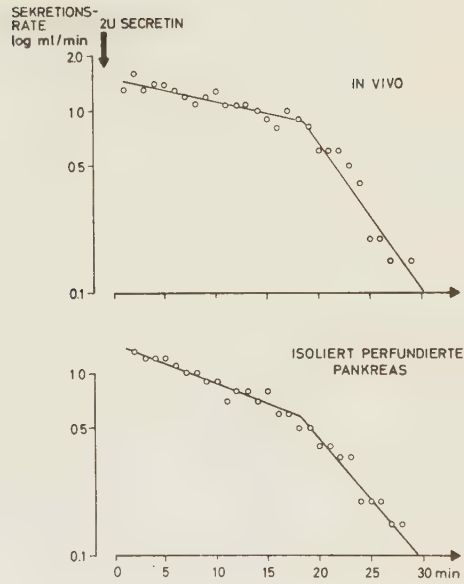
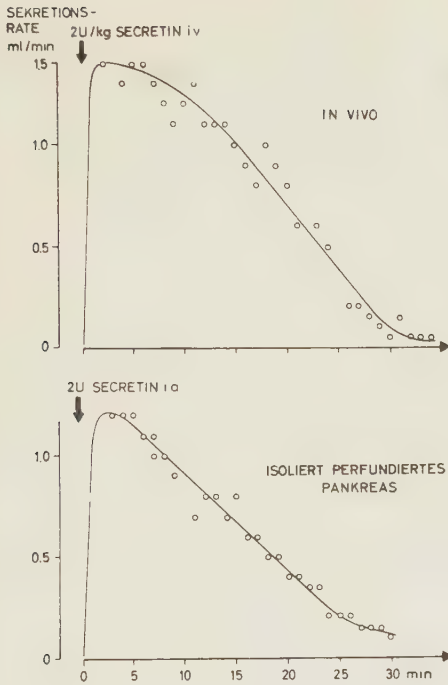


Abb. 12) Sekretionskinetik am gleichen Organ vor (in vivo) und nach Organisolierung, lineare bzw. semilogarithmische Darstellung.
(Experiment Nr. 55)

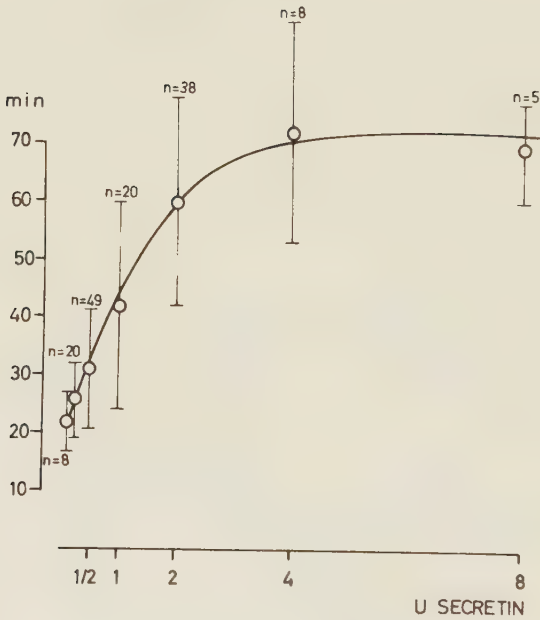


Abb. 13) Hyperbolische Beziehung zwischen Sekretionsdauer und Sekretindosis.

der von Lehnert et al. (33) angegebenen Methode bestimmt. Die mittlere Halbwertszeit von Sekretin im Perfusionssystem beträgt 5,5 Minuten.

E) ENZYMSEKRETION NACH SEKRETINGABE

Jede Sekretininjektion bringt in den ersten 5 Minuten einen steilen Anstieg der Enzymmenge. Trypsin, Amylase, Lipase und Gesamteiweiß verhalten sich dabei parallel (Abb. 14). Die Enzymkonzentration fällt rasch nach dem anfänglichen "Washing-Out-Effekt" auf ein niedriges Niveau ab. Gegen Ende der Sekretionsphase steigt die Konzentration infolge des geringeren Saftvolumens pro Sammelfraktion geringfügig an. Die Enzym- und Eiweißkonzentrationen sind in der initialen Fraktion trotz des Auswascheffektes niedriger als nach Cecekin-Pankreozyminreiz.



Abb. 14) Kinetik der Enzymsekretion
(Experiment Nr. 1)

F) KINETIK DER BIKARBONAT- UND CL-SEKRETION

Die maximale Saft-Sekretionsrate wird nach intraarterieller Sekretininjektion innerhalb von 2 - 3 Minuten erreicht und je nach Dosis verschieden lange aufrechterhalten. Im Vergleich zur Saftsekretion nimmt die Konzentration des Saft-Bikarbonats langsamer von der Ausgangskonzentration des Basalsekrets von 60 - 90 mequ/l auf den jeweiligen Höchstwert zu. Die maximale Bikarbonat-Konzentration wird nach 5 - 10 Minuten erreicht und noch bei bereits abnehmenden Saft-Sekretionsraten aufrechterhalten (Abb. 15). Gegen einen anfänglichen Verdünnungseffekt durch große initiale Saftvolumina sprechen die gleichbleibende Osmolarität und das reziproke Verhalten der Chlorid-Konzentration (Abb. 15)

Die jeweilige maximale Bikarbonat-Konzentration im Pankreassaft ist von der Höhe der

Sekretindosis abhängig (Abb. 16) und erreicht bei Werten um 140 mequ/l ihr absolutes Maximum.

Entsprechend der Dosiswirkungsbeziehung der Saftsekretion ergibt sich für die Bikarbonatsekretion bei semilogarithmischer Darstellung eine sigmoide Dosiswirkungskurve (Abb. 17).

Die Bikarbonatsekretion zeigt wie die Saftsekretion eine Abhängigkeit vom Pankreasgewicht und ist bei gleicher Sekretindosis mit dem Organgewicht stark korreliert $r = 0,96$ (Abb. 18).

Die Bikarbonatkonzentration im Pankreassaft nimmt bei höheren Sekretionsraten zu. Zwischen beiden Meßgrößen besteht bei linearer Darstellung eine hyperbole Beziehung (Abb. 6). Bei gleichen Sekretionsraten (ml/5 min/g Feuchtgewicht) liegt die Saft-Bikarbonat-Konzentration bei normalem Plasma-Bikarbonat signifikant höher als bei niedriger Konzentration des Perfusat-Bikarbonats (Abb. 6).

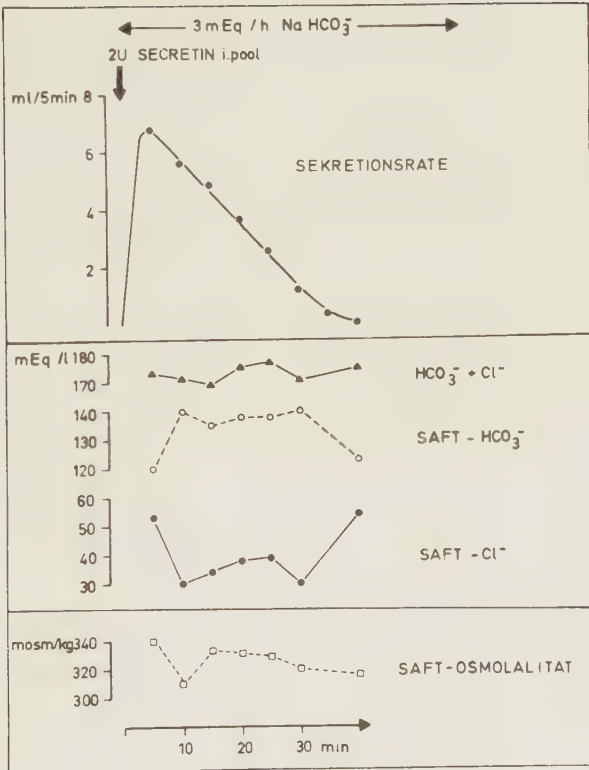


Abb. 15) Kinetik der Saft- und Elektrolytsekretion.
(Experiment Nr. 51)

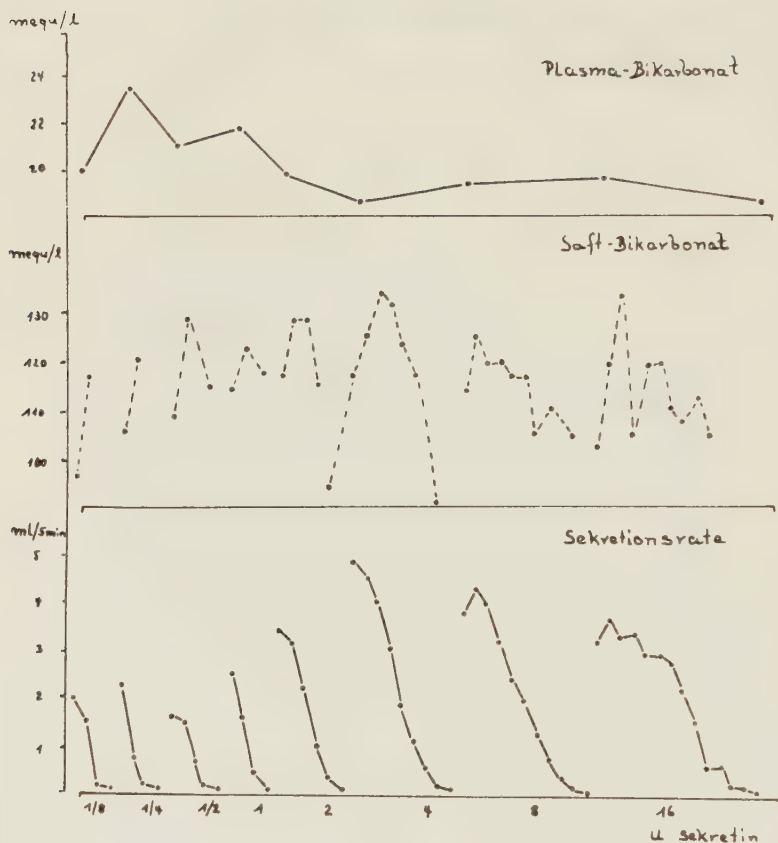


Abb. 16) Abhängigkeit der Saft-Bikarbonat-Konzentration von der Höhe der Sekretindosis.
(Experiment Nr. 12)

Bikarbonat-Sekretion
mequ

3 7

2 -

1 -

J

1/8 1/4 1/2 1 2 4 8 16
u Sekretin

Abb. 17) Dosiswirkungsbeziehung zwischen der Bikarbonat-Sekretion und der Sekretindosis bei semilogarithmischer Darstellung. Die Sekretindosis ist im logarithmischen Maßstab auf der Abszisse aufgetragen.
(Experiment Nr. 12)

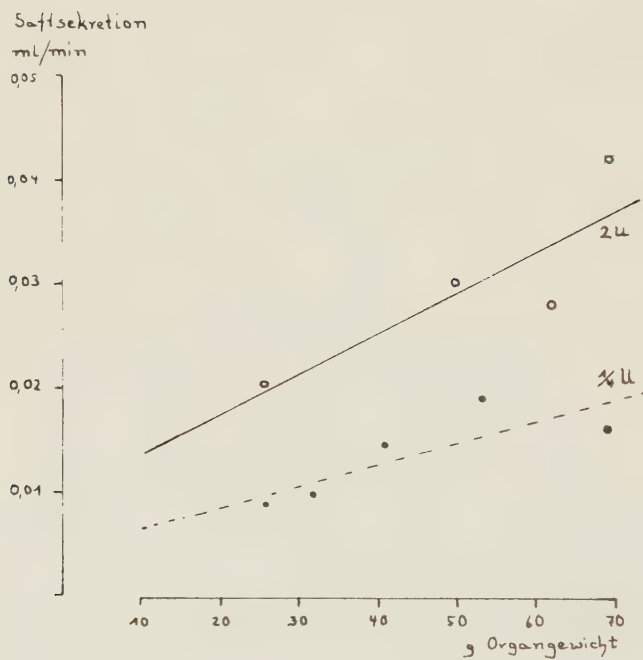


Abb. 18) Beziehung zwischen Bikarbonat-Sekretion pro Minute und dem Pankreasgewicht.

DISKUSSION

Das Operationsverfahren von Hermon-Taylor et al. (27) und Case et al. (8, 10) wurde bei den dieser Arbeit zugrunde gelegten Experimenten modifiziert.

Im Gegensatz zu der von Hermon-Taylor (27) angegebenen Kanülierung der Vena porta erfolgte der venöse Abfluß aus der Vena mesenterica superior distal der Einmündung der Vena pancreaticoduodenalis inferior. Der gesamte Leberhilus wurde en bloc unterbunden.

Die arterielle Zufuhr bei den Experimenten von Case (8, 10), Nardi (41), Sussman (55), Penhos (44) und Rao (45) erfolgte über eine aortale Kanüle am Abgang des Truncus coeliacus. Die retrograde Perfusion über die Arteria lienalis und Arteria pancreaticoduodenalis inferior via Arteria mesenterica superior sichert eine optimale Durchblutung aller Organanteile und vermeidet in jeder Operationsphase eine Ischämie.

In der Literatur finden sich unterschiedliche

Aussagen über Perfusionsdruck und Minutenvolumen (27, 41, 45). Diese Angaben sind jedoch bei verschiedenen Autorengruppen (27, 41, 45) nur schwer miteinander vergleichbar. So ist für das Minutenvolumen die Gesamtheit des durchströmten Gewebes entscheidend. Dabei variiert je nach Technik der Anteil des pankreatischen Gewebes und des Duodenalstumpfes. Außerdem ist bei der Wägung der Flüssigkeitsgehalt des Pankreasgewebes und der Anteil der mesenchymalen Anhangsgebilde entscheidend für die Beziehung ml/min/g Organgewicht.

Da nun während des Versuches das Pankreasgewicht unbekannt ist, scheint es vorteilhaft, das Minutenvolumen nach Perfusionsdruck und venöser Sauerstoffsättigung einzustellen. Unser Minutenvolumen wurde den Verhältnissen *in vivo* angepaßt. In der Literatur schwanken die Angaben über das Minutenvolumen von $0,57 \text{ ml/g/min}$ bis $1,0 \text{ ml/g/min}$ (6, 14, 16, 17, 20, 23, 38, 43, 49, 54). Zur Aufrechterhaltung eines physiologischen arteriellen Blutdrucks von 70 - 90 mmHg wurde je nach Organgewicht ein Minutenvolumen von 25 - 30 ml/min benötigt, das

entspricht 0,7 ml/g/min bei einem durchschnittlichen Organgewicht von 45 g. Allerdings wies Nardi (41) darauf hin, daß die Variation von Blutdruck und Perfusionsvolumen über einen weiten Bereich ohne Einfluß auf die Saftsekretion blieb, was sich mit unseren Beobachtungen deckt.

Ritchie et al. (47) hält den arteriellen Blutdruck im isolierten Organ als zu niedrig im Vergleich mit dem vitalen Druck. Deshalb richtet er sich nach der venösen O_2 -Sättigung. Das annähernd identische Sekretionsverhalten über eine Versuchsdauer von sechs Stunden zeigt, daß unter den gewählten Versuchsbedingungen keine funktionelle Organläsion eintritt. Im Gegensatz zur Meinung einiger Autoren, scheint die Aufrechterhaltung eines physiologischen Blutdrucks die Ödembildung nicht zu fördern.

Sekretionsstudien verschiedener Autoren (10, 27, 35, 45) zeigten beim Vergleich mit Katzen, Ratten und Kaninchen, daß bei gleicher Sekretindosis das Hundepankreas die größte Saftsekretion aufweist.

Somit liegt es nahe, diese Tiergattung zum

Studium der Sekretionskinetik zu wählen.

Die Kinetik der Saftsekretion am isoliert perfundierten Hundepankreas entspricht den aus der Literatur bekannten Sekretionsstudien am narkotisierten oder wachen Ganztier (Mensch, Hund, Katze) (25, 31, 32, 34, 59, 60).

Wenige Minuten nach Sekretininjektion wird nach dosisunabhängiger Latenzzeit eine maximale Sekretionsrate erreicht, deren Höhe und Dauer von der Dosis abhängig ist. Bei unseren Experimenten betrug die maximale Saftsekretionsrate 5 - 9 ml/5 min und entspricht den in vivo gemachten Beobachtungen von Lehnert (34) und Hansky (25).

Magee (37) hat für Hunde als Carnivoren in vivo eine Basalsekretion abgelehnt. Auch am isolierten Katzenpankreas fand Case (10) keine Basalsekretion. Im Gegensatz dazu stehen unsere Beobachtungen mit 0,01 ml/min und jene von Hermon-Taylor (27) mit 0,05 - 0,5 ml/5 min.

Möglicherweise spielen hierbei die operative Traumatisierung und eine geringe endogene

Hormonfreisetzung im verbliebenen Duodenalstumpf eine Rolle.

Wie bei Case (10), Hermon-Taylor (27) und Pascal (persönliche Mitteilungen) entwickelt sich im Laufe der Perfusion eine zum Teil hämorrhagische nekrotisierende Duodenitis. Im voluminösen Duodenalsekret fand sich keine Lipase- und Trypsinaktivität.

Im folgenden soll nach Angaben aus der Literatur ein grober Vergleich der jeweiligen Sekretinkonzentrationen bei maximaler Saftsekretion von verschiedenen Versuchsmodellen vom Menschen und Hunde unter in vivo und vitro Bedingungen verglichen werden. Den Berechnungen wird die Verteilung von Sekretin auf den gesamten Extracellulärraum (ECR) bzw. auf den Intravasalraum (IVR) zugrunde gelegt. Die jeweilige Sekretinkonzentration in 200 ml ECR bzw. IVR wird mit der Sekretinkonzentration im Perfusat (200 ml Plasma) bei maximaler Saftsekretion verglichen. Ein durchschnittlicher Hämatokrit von 50 % wird angenommen. Bei diesem Vergleich liegt die Sekretinkonzentration maximaler Stimulierung beim Menschen und Hund bei einer hypothetischen Verteilung des Hormons über den gesamten ECR um 25 - 50 % niedriger als in unserem Perfusionssystem, bei einer Verteilung

auf das gesamte Plasmavolumen um 150 - 400 %
höher (Abb. 19).

Zwischen Sekretionsdauer und Sekretindosis besteht im Perfusionssystem bei linearer Darstellung eine hyperbolische Beziehung. Daraus ergibt sich die Annahme eines beschleunigten Abbaues bzw. einer schnelleren Inaktivierung von Sekretin bei höheren Hormondosen.

Der Vergleich der mittleren Halbwertszeit für Sekretin im Perfusionssystem (5,5 min) mit den in vivo von Lehnert (33) ermittelten Werten (3,2 min) weist auf eine geringgradige Beschleunigung der Sekretinelimination im Gesamtorganismus hin. Dies stimmt mit den Versuchen in vivo überein, bei denen durch Injektion von Sekretin in der Vena femoralis und Vena porta bei einer Passage des jeweiligen Organes bereits eine Aktivitätseinbuße feststellbar war. (42, 53). Der Unterschied in der mittleren biologischen Halbwertszeit in vivo und vitro spricht dafür, daß in vivo bei der Elimination von Sekretin die zwischengeschalteten Organe eine Rolle spielen.

Kinetik und absolute Konzentrationen von Bikarbonat im Pankreassaft nach Sekretinreiz entsprechen dem an verschiedenen Versuchsmodellen in vivo und in vitro beschriebenen Verhalten (3, 11, 12, 13, 26, 27, 31, 56).

Wie von Case et. al. (10, 12) am isolierten Katzenpankreas angegeben wird, besteht eine Abhängigkeit der Konzentration und Gesamtausscheidung von Bikarbonat im Pankreassaft vom Plasmabikarbonat und der verabreichten Sekretindosis.

Das beobachtete reziproke Verhalten der Chlorid- und Bikarbonat-Konzentration bei einer Konstanz der Summe $\text{Cl}^- + \text{HCO}_3^-$ und der Osmolarität entspricht ebenfalls den Ergebnissen der Literatur (3, 7, 13, 19, 29, 39, 48).

Wie Hansky (26) bei seinen in vivo Versuchen erstmals feststellte, finden auch wir eine Korrelation zwischen Bikarbonatsekretion und dem Pankreasgewicht ($r = 0,96$). Zudem besteht nach unseren Beobachtungen eine starke Korrelation zwischen Saftsekretion und Pankreasgewicht ($r = 0,85$).

SEKRETIN-KONZENTRATION BEI MAXIMALREIZ
IN 200 ml PLASMA (IVR) BZW. EXTRACELLULÄRER FLÜSSIGKEIT (ECR)

	← IN VIVO (HUND) →			MENSCH	ISOL. PERF. HUNDE-PANKREAS
ECR	4 US	6,4 US	6 US	6,25 US	8 US
	A	B	C	D	E
IVR	20 US	32 US	30 US	12 US	8 US

Abb. 19) Verteilung von Sekretin bei maximaler
Saftsekretion im Extracellulärraum (ECR)
und Plasma (IVR); aufgezeigt an ver-
schiedenen Versuchsmodellen am Hunde
wie am Menschen, sowohl in vivo wie
in vitro Bedingungen.
A (34), B (13), C (25), D (32), E (Verfasser)

ZUSAMMENFASSUNG

Es wurde eine Methode der Isolierung und Perfusion des Hundepankreas entwickelt.

Die Kinetik der Saft- und Elektrolytsekretion, Dosiswirkungsbeziehung der Saft- und Bikarbonatsekretion und die mittlere Halbwertszeit von Sekretin sind den in vivo-Befunden der Literatur vergleichbar.

LITERATURANGABE

- (1) Anderson E., J. A. Long (1947)

The effect of hyperglycemia on insulin secretion
as determined with the isolated rat pancreas
in a perfusion apparatus.
Endocrinology 40: 92 - 97

- (2) Babkin B. P., E. H. Starling (1926)

A method for the study of the perfused pancreas.
J. Physiol. 61: 245 - 247

- (3) Baron J. H., C. V. Perrier, H. D. Janowitz
D. A. Dreiling (1963)

Maximum alkaline (bicarbonate) output of the
dog pancreas.
Am. J. Physiol. 204 (2): 251 - 256

- (4) Bennet A. L. and E. U. Still (1933)

A study of the relation of pancreatic duct
pressure to the rate of blood flow through
the pancreas.
Am. J. Physiol. 106: 454 - 459

- (5) Bridgwater A. B., Y. Kuroyanagi, Th. Chiles
and H. Necheles (1962)

Secretin inactivating enzyme in liver.

Proc. Soc. Ex. Biol. Med. 110: 852 - 855

- (6) Burton Opitz R. (1910)

Über die Strömung des Blutes in dem Gebiete
der Pfortader.

Arch. Ges. Physiol. 135: 205 - 245

- (7) Case R. M., A. A. Harper and T. Scratcherd (1966a)

The relationship between bicarbonate and
chloride in pancreatic juice.

J. Physiol. 182: 49 - 50 P

- (8) Case M. R., A. A. Harper and T. Scratcherd (1966b)

The isolated saline-perfused cat pancreas.

J. Physiol. 187: 32 P

- (9) Case R. M., A. A. Harper and T. Scratcherd (1967)

The effect of osmolarity on pancreatic secretion.

J. Physiol. 189: 72 P

- (10) Case R. M., A. A. Harper and T. Scratcherd (1968)
Water and elektrolyte secretion by the perfused
pancreas of the cat.
J. Physiol. 196: 133 - 149
- (11) Case R. M., A. A. Harper and T. Scratcherd (1969)
The secretion of elektrolytes and enzymes
by the pancreas of the anaesthetized cat.
J. Physiol. 201: 335 - 348
- (12) Case R. M., T. Scratcherd and R. D'A. Wynne (1970)
The origin and secretion of pancreatic
juice bicarbonate.
J. Physiol. 210 (1): 1 - 15
- (13) Christodoulopoulos J. B., W. H. Jakobs and
P. Klotz (1961)
Action of secretin on pancreatic secretion.
Am. J. Physiol. 201 (6): 1020 - 1024
- (14) Delaney J. P. and E. Grim (1964)
Drug influences on pancreatic blood flow.
Fed. Proc. 23: 252

- (15) Delaney J. P. and E. Grim (1964)
Canine gastric blood flow and its distribution.
Am. J. Physiol. 207: 1195 - 1202
- (16) Delaney J. P. and J. Custer (1965)
Gastrointestinal blood flow in the dog.
Circ. Res. 17: 394 - 402
- (17) Delaney J. P. and E. Grim (1966)
Influence of hormones and drugs on canine
pancreatic blood flow.
Am. J. Physiol. 211 (6): 1398 - 1402
- (18) Forell M. M. (1965)
Physiologie und Pathophysiologie des Pankreas.
Pankreas-Diabetes, Thime G. Stuttgart
- (19) Feldman M., D. A. Dreiling, A. Paulino-Netto,
F. Schaffner and H. D. Janowitz (1963)
Effect of d-l-ethionine on electrolyte
secretion of the dog pancreas.
Am. J. Physiol. 205 (5): 878 - 884

- (20) Goodhead B., H. S. Himel and J. Zambilowicz (1970)
Relationship between pancreatic secretion
and pancreatic blood flow.
Gut 11: 62 - 68
- (21) Greengard H., I. F. Stein, A. C. Jvy (1941)
Secretinase in blood serum.
Am. J. Physiol. 133: 121 - 127
- (22) Grenier J. F., Gillet M., Kachelhoffer J.,
P. Wong, A. Klein, A. M. Barth, P. Stoebner
et A. G. Weiss (1968)
Duodéno-pancreas du chien en circulation
extra-corporelle. Modalités techniques et
fonctionnement.
Soc. Biol. Strasbourg Seance Du 16 Mars: 766 - 770
- (23) Grim E. (1963)
The flow of blood in the mesenteric vessels.
Handbook of Physiol. Circulation, edited by
W. F. Hamilton and P. Dow. Washington,
Am. Physiol. Soc. 2 (42): 1439 - 1456 P
- (24) Handbook of Physiology II
Am. Physiol. Society Washington 1967

- (25) Hansky J., O. M. Tiscornia, D. A. Dreiling
and H. D. Janowitz (1964)

Maximal secretory capacity of the canine
pancreas in response to pancreozymin and
secretin.

Am. J. Physiol. 206 (2): 351 - 356

- (26) Hansky J., O. M. Tiscornia, D. A. Dreiling
and H. D. Janowitz (1963)

Relationship between maximal secretory output
and weight of the pancreas in the dog.

Proc. Soc. Ex. Biol. Med. 114: 654 - 656

- (27) Hermon-Taylor J. (1968)

A technique for perfusion of the isolated
canine pancreas.

Gastroenterology 55: 488 - 501

- (28) Hilton S. M. and M. Jones (1968)

The role of plasmakinin in funktional vaso-
dilatation in the pancreas.

J. Physiol. 195: 521 - 533

- (29) Hollander F. (1962)

Some recent advances in the physiology of
pancreatic secretion.

Rev. Fac. Cienc. Med. Cordoba 18: 193 - 206

- (30) Jorpes J. E. (1968)

The isolation and chemistry of secretin and
cholecystokinin.

Gastroenterology 55 (2): 157 - 164

- (31) Isenberg J. and M. I. Grossman (1969)

Comparison of subcutaneous and intravenous
secretin in man.

Gastroenterology 56 (1): 88 - 91

- (32) Konturek St. J. (1970)

Pancreatic dose-response curves to intra-
venous secretin in man.

Gastroenterology 58 (6): 828 - 832

- (33) Lehnert P., H. Stahlheber and M. M. Forell (1969)

Bestimmung der Halbwertszeit von Sekretin.

Klin. Wschr. 47: 1200 - 1204

- (34) Lehnert P.

Studien zur Physiologie des exokrinen Pankreas.
München 1970, Diss.

- (35) Lin T. M. and R. S. Alphin (1962)

Comparative bio-assay of secretin and pancreozymin in rats and dogs.
Am. J. Physiol. 203 (5): 926 - 928

- (36) Long J. A. (1946)

Pulsating perfusing apparatus.
Science 103: 170

- (37) Magee D. F. (1962)

Gastrointestinal physiology.
Springfield III. USA: Marks and Thomas
Publishers

- (38) Maltesos C. and R. H. Watson (1939)

Durchblutung und Sekretion des Pankreas bei
humoraler Anregung.
Arch. Ges. Physiol. 241: 516 - 521

- (39) Maklouf G. M. and A. L. Blum (1970)

An assessment of models for pancreatic secretion.
Gastroenterology 59 (6): 896 - 908

- (40) Mehnert H., G. Schäfer (1962)

Die Insulinsekretion des Pankreas bei extra-
corporaler Perfusion, II. Mitteilung.
Klin. Wschr. 40 (22): 1146 - 1151

- (41) Nardi G. L. et al. (1963)

Physiologic peregrinations in pancreatic
perfusion.
Ann. Surg. 158: 830 - 839

- (42) Necheles H., T. Ogawa, Th. Chiles and M.
Levinson (1959)

Effect of secretin given into portal or
peripheral vein.
Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 102: 110 - 112

- (43) Papp M., G. B. Makara, B. Hajtman and L.
Csáki (1966)

A quantitative study of pancreatic blood
flow in experimental pancreatitis.
Gastroenterology 51 (4): 524 - 528

- (44) Penhos J. C., C.-H. Wu, J. C. Bosabe,
N. Lopez and F. W. Wolff (1969)

A rat pancreas-small gut preparation for
the study of intestinal factors and insulin
release.

Diabetes 18: 733 - 738

- (45) Rao M. M. and R. G. Elmslie (1970)

A modified technic of isolated pancreatic
perfusion.

J. Surg. Res. 10: 357 - 362

- (46) Ribet A., R. Fedou and J. Frexinos (1969)

Ultrastructure of the canine exocrine pancreas
following continuous intravenous infusion
of secretin and injection of pancreozymin.

Digestion 2: 145 - 153

- (47) Ritchie H. D., J. D. Hardcastle, J. Hermon-
Taylor and A. D. W. Maclean (1971)

Isolated organ-perfusion for physiologic
studies.

Digestive Diseases 16 (1): 81 - 87

- (48) Rothman S. S. and F. P. Brooks (1965)
Electrolyte secretion from rabbit pancreas
in vitro.
Am. J. Physiol. 208 (6): 1171 - 1176
- (49) Sapirstein L. A. (1958)
Regional blood flow by fractional distribution
of indicators.
Am. J. Physiol. 193 (1): 161 - 168
- (50) Schäfer G. und Mehnert H. (1962)
Die Insulinsekretion des Pankreas bei extra-
corporaler Perfusion. I. Mitteilung
Klin. Wschr. 40 (22): 1141 - 1151
- (51) Schön H., B. Rössler und N. Henning (1961)
Über die Untersuchung der exkretorischen
Pankreasfunktion.
Klin. Wschr. 39: 217
- (52) Schulz I., F. Ströver and K. J. Ullrich (1971)
Lipid soluble weak organic acid Buffers as
"Substrate" for pancreatic secretion.
Pflügers Arch. 323: 121 - 140

- (53) Skillman J. J., W. Silen and H. A. Harper (1962)
Role of the liver in secretin inactivation.
Am. J. Physiol. 202: 347 - 348
- (54) Steiner S. H. and G. C. E. Mueller (1961)
Distribution of blood flow in the digestive tract of the rat.
Circulation Res. 9: 99 - 102
- (55) Sussman K. E., G. D. Vaughan and R. F. Timmer (1966)
An in vitro method for studying insulin secretion in the perfused isolated rat pancreas.
Metabolism 15 (5): 466 - 476
- (56) Vagne M. and M. I. Grossman (1968)
Comparison of intravenous and subcutaneous sekretin in dogs.
Gastroenterology 54 (5): 907 - 912
- (57) Wang C. C., M. I. Grossman and A. C. Ivy (1948)
Effect of secretin and pancreozymin on amylase and alkaline phosphatase secretion by the pancreas in dogs.
Am. J. Physiol. 154: 358 - 368

- (58) Weber H. (1965)

Mikromethode zur Bestimmung der Pankreas-
Lipase im Serum.

Dtsch. med. Wschr. 90: 1170

- (59) Werner B. and V. Mutt (1954)

Pancreatic response in man to injektion of
highly purified secretin and of pancreozymin.
Scandinav. J. Clin. Lab. Invest. 6: 228

- (60) Wormsley K. G. (1968)

Response to secretin in man.

Gastroenterology 54: 197 - 209

LEBENS LAUF

Am 26. August 1946 wurde ich als zweites Kind des Gymnasialprofessors Otto Wiesmeth und seiner Ehefrau Rosa, geb. Leipold, in München geboren.

Ab September 1952 besuchte ich zwei Jahre die Volksschule in München, anschließend drei Jahre in Weiden Opf.. 1957 trat ich in das naturwissenschaftliche Gymnasium für Mädchen der Stadt Weiden über und legte im Juni 1966 die Reifeprüfung ab.

Im November 1966 begann ich an der Universität München mit dem Studium der Human-Medizin und beendete es im Juni 1972 mit der ärztlichen Prüfung.

Seit November 1972 bin ich als Medizinalassistentin an der II. Medizinischen Klinik der Universität München tätig.

